



Zabezpečovanie kvality, bezpečnosti a účinnosti
veterinárnych liekov

Usmernenie ÚŠKVBL
OB/AV - 38/2006 Rev.3

PREDPISOVANIE, VÝROBA, KONTROLA, A POUŽÍVANIE VETERINÁRNYCH AUTOGÉNNYCH VAKCÍN

posledná aktualizácia – august 2016

www.uskvbl.sk

ÚVOD

ÚŠKVBL v súvislosti s § 84 ods. 2, písm. h) zákona č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov upresňuje požiadavky na predpisovanie, výrobu, kontrolu, a používanie neregistrovaných veterinárnych imunologických liekov - veterinárnych autogénnych vakcín (VAV).

Pokyn je určený predovšetkým pre veterinárnych lekárov ktorí autogénne vakcíny predpisujú a používajú, pre žiadateľov o povolenie použitia a výrobcov VAV.

Cieľom pokynu je zosumarizovať základné požiadavky na VAV tak aby ich predpisovanie, výroba, kontrola a použitie boli v súlade so zákonom č. 362/2011 Z.z.

Právny základ a definícia veterinárnej autogénnej vakcíny

Podľa § 84 ods. 1 zákona č. 362/2011 Z.z. veterinárne lieky vyrábané v šaržiach, ktoré sú uvádzané na trh pod osobitným názvom a v osobitnom balení (ďalej len „hromadne vyrábaný veterinárny liek“) možno uviesť na trh len na základe povolenia na uvedenie veterinárneho lieku na trh (ďalej len „registrácia veterinárneho lieku“),

Podľa § 84 ods. 2 písm. h) zákona č. 362/2011 Z.z. tejto registrácii veterinárneho lieku nepodliehajú autogénne vakcíny ktoré sú definované ako **inaktivované imunologické veterinárne lieky a neinaktivované imunologické veterinárne lieky vyrobené z patogénov a antigénov získaných zo zvierat'a alebo zvierat z rovnakého chovu, ktoré sa používajú na liečenie toho istého zvierat'a alebo zvierat z toho istého chovu v rovnakej lokalite** (ďalej len „autogénne vakcíny“).

Z uvedeného vyplýva, že autogénne vakcíny sú v zmysle zákona č. 362/2011 Z.z. veterinárne imunologické lieky (IVL) a teda na ich predpisovanie, výrobu, kontrolu, dovoz, použitie, kvalitu, bezpečnosť atď. sa vzťahujú všetky relevantné ustanovenia tohto zákona (ak v tomto usmernení nie je uvedené inak) tak, ako na akýkoľvek iný imunologický veterinárny liek s výnimkou ustanovení týkajúcich sa registrácie, ktorej autogénne vakcíny nepodliehajú.

ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE A VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY NA PREDPISOVANIE, VÝROBU, KONTROLU A POUŽÍVANIE AUTOGÉNNYCH VAKCÍN

1. Veterinárne autogénne vakcíny môžu byť pripravované výlučne z patogénov, ktoré boli získané u konkrétneho druhu zvierat v konkrétnom chove a môžu byť použité iba u toho istého druhu zvierat v tom istom chove (§ 84 ods. 2 písm. h). **Je neprípustné pridávať do VAV akékoľvek ďalšie antigény.**

Poznámka pre veterinárnych lekárov: Kombinovanie viacerých antigénov v jednej VAV (s ohľadom na očakávanú účinnosť) zvyšuje riziko ich neúčinnosti z dôvodu možných interakcií a/alebo inkompatibility antigénov obsiahnutých vo VAV. Účinnosť autogénnych vakcín (na rozdiel od registrovaných imunologických liekov) nie je žiadnym spôsobom overená. Komerčné viacvalentné vakcíny podliehajú dokazovaniu kompatibility antigénov obsiahnutých vo vakcine

čelenžnými štúdiami účinnosti proti terénnym kmeňom t.j. pri ich registrácii musí byť je potvrdené, že jeden antigén (v navrhnutom titri) nebude mať negatívny vplyv na navodenie chránenosti proti druhému antigénu v polyvalentnej vakcíne a naopak. Pri viacvalentných autogénnych vakcínach kompatibilita antigénov v navrhnutých titroch nie je žiadnym spôsobom testovaná a potvrdená - ich účinnosť je teda diskutabilná.

2. Imunologické veterinárne lieky vrátane autogénnych vakcín sa dodávajú veterinárnemu lekárovi na predpis (§ 90 ods. 2 písm. c) až g) a i).
3. Na výrobu imunologických veterinárnych liekov vrátane autogénnych vakcín sa vzťahujú ustanovenia §12 zákona č. 362/2011 Z.z.
4. Povolenie použitia veterinárnej autogénnej vakcíny môže ÚŠKVBL vydať len na **za predpokladu**, že na riešenie tohto ochorenia **nie je k dispozícii žiadny registrovaný imunologický liek** (§ 84 ods. 5). Vo výnimočných prípadoch môže byť povolenie vydané aj ak bolo vhodným spôsobom preukázané, že použitie registrovaného veterinárneho lieku zdravotné problémy v chove nevyriešilo. Takáto žiadosť má byť vhodným spôsobom zdôvodnená (podložená vhodnými údajmi z chovu).
5. Keďže **použitie neinaktivovanej autogénnej vakcíny** v porovnaní s inaktivovanou VAV **predstavuje zvýšené riziko** pre cieľové zvieratá a iné zvieratá ktoré s nimi prichádzajú do kontaktu, pre človeka a pre životné prostredie ÚŠKVBL pri rozhodovaní o povolení použitia VAV vždy hodnotí riziká ktoré by z použitia takéhoto produktu plynuli (v súlade s § 108 ods. 4, písm. a). Za účelom zrýchlenia procesu rozhodovania je preto vhodné aby žiadateľ spolu so žiadosťou o povolenie použitia takejto VAV predložil dostatočné informácie na **zhodnotenie pomeru prínos/riziko** (viď bod 6).
6. Je odporúčané aby pri hodnotení pomeru prínos/riziko boli vzaté v úvahu hlavné faktory súvisiace s vlastnosťami patogénu a spôsob výroby, ktoré by mohli mať vplyv na bezpečnosť/účinnosť VAV.
Žiadateľ by mal vziať v úvahu nasledovné:
 - *patogenita, virulencia patogénu a jeho stabilita vo vonkajšom prostredí s prihliadnutím na fakt že agens nie je atenuovaný ani inaktivovaný a že môže byť vylučovaný do vonkajšieho prostredia a môže sa šíriť na nevakcinované cieľové zvieratá (a iné druhy zvierat, ktoré s liečenými môžu prísť do kontaktu vrátane divožijúcich zvierat) a na ľudí*
 - *riziko prenosu vírusových cudzorodých agens a TSE prostredníctvom vstupných surovín pôvodom zo zvierat (ak sú pri výrobe používané) atď.*
7. Keďže použitie neregistrovaných imunologických veterinárnych liekov môže byť povolené **len prechodne** (§ 84 ods. 5) patogény/antigény získané z chovu môžu byť na prípravu VAV použité maximálne 6 mesiacov od dátumu ich výroby (exp.); po tejto dobe je potrebné vykonať nový odber za účelom potvrdenia, že pôvodné patogény získané pri predchádzajúcom odbere sú stále s ohľadom na ochorenie v chove aktuálne (t.j. že zloženie VAV je stále pre chov relevantné).
8. Nakoľko čas použiteľnosti autogénnych vakcín nie je možné overiť a podložiť relevantnými údajmi (charakter výroby a použitia a dôvody uvedené v bode 7), čas použiteľnosti VAV nemá prekročiť **6 mesiacov od dátumu jej výroby**.

9. Veterinárnu autogénnu vakcínu možno použiť až potom ako ÚŠKVBL vydalo povolenie (v súlade s § 84 ods. 5 zákona č. 362/2011 Z.z).
10. Veterinárne autogénne vakcíny nesmú byť použité ak:
- tak rozhodol ústav štátnej kontroly veterinárnych biopreparátov a liečiv
 - tak rozhodol príslušný orgán veterinárnej správy – ŠVPS SR/RVPS SR zmenila odporúčanie napr. z dôvodu zmeny aktuálnej epizootologickej situácie (po vydaní rozhodnutia Ústavom
 - uplynul čas ich použiteľnosti
 - boli skladované a uchovávané za iných než stanovených podmienok
- Výrobca nesmie dodávať VAV žiadateľovi ak vakcína má nedostatky v kvalite.
11. Použitie VAV nie je odporúčané ak sa po aplikácii vakcíny v priebehu testu znášanlivosti objavili u zvierat vážne celkové a/alebo lokálne reakcie.

POVOLENIE VÝROBY A POUŽITIA AUTOGÉNNYCH VAKCÍN

Administratívny postup

12. VAV je veterinárny imunologický liek na lekárske predpis. Predpis na výrobu veterinárnej autogénnej vakcíny pripravuje ošetrojúci veterinárny lekár (§ 122 zákona) a zasiela ho výrobcovi. ÚŠKVBL odporúča možnosť výroby jednotlivých VAV prediskutovať s výrobcom vopred.
13. **Žiadateľ (zvyčajne výrobca VAV) predkladá žiadosť o povolenie použitia veterinárnej autogénnej vakcíny na ÚŠKVBL Nitra s kompletnými údajmi, potvrdeniami a prílohami ktoré tvorí:**
- a) Výsledok laboratórneho vyšetrenia - identifikácia agens vrátane citlivosti na antimikrobiálne látky (overenie súladu s § 84 ods. 2 písm. h). Identifikácia patogénu má byť potvrdená vhodným laboratóriom, zvyčajne nezávislým od výrobcu.
 - b) V prípade živej VAV, zhodnotenie prínosov/rizík (podľa bodu 5 a 6 tohto usmernenia)
 - c) Návrh písomnej informácie pre používateľa (§ 100 zákona) – na prípravu návrhu písomnej informácie pre používateľa je vhodné použiť QRD templát uverejnený na web stránke Európskej Liekovej Agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>
 - d) Povolenie na výrobu veterinárnych liekov a certifikát správnej výrobnéj praxe (overenie súladu s § 12 ods. 3 písm. a)
 - e) Riadený výtlačok predpisovej dokumentácie (overenie súladu s § 12 ods. 2 § 15 ods. 1 písm. p); § 108 ods. 1 a ods. 4 zákona) – mal by obsahovať minimálne krátky opis výroby, vstupných surovín a kontrolných testov na finálnom produkte.

ÚŠKVBL odporúča žiadateľom o povolenie použitia VAV dôkladne vyplniť žiadosť a priložiť všetky potrebné prílohy aby sa predišlo zbytočným priet'ahom v konaní.

Vydanie rozhodnutia Ústavom je spoplatnené.

Vzor žiadosti je na web stránke ÚŠKVBL (www.uskvbl.sk)

Vydanie rozhodnutia.

14. ÚŠKVBL posúdi, či žiadateľ splnil podmienky na povolenie použitia neregistrovaného imunologického veterinárneho produktu stanovené zákonom č. 362/2011 Z.z ako aj ďalšie podmienky vyhlásené ŠVPS SR a do 30 dní vydá rozhodnutie. V prípade, že neboli predložené všetky požadované údaje prípadne ÚŠKVBL potrebuje pre svoje rozhodovanie ďalšie doplňujúce informácie vyššie uvedený čas sa môže predĺžiť (plynutie 30 dňovej lehoty sa zastavuje na obdobie nevyhnutné na doplnenie údajov; po doplnení sa čas reštartuje.
15. Rozhodnutie ÚŠKVBL zasiela žiadateľovi v papierovej forme a v prípade požiadavky aj emailom. Kópia rozhodnutia je zasielaná patričnej RVPS SR a veterinárnemu lekárovi, ktorý VAV predpísal. Súčasťou rozhodnutia je schválená písomná informácia pre používateľa.
16. **ÚŠKVBL môže použitie veterinárnej autogénnej vakcíny zakázať aj následne po vydaní rozhodnutia o povolení jej použitia v prípade ak sa zistí, že žiadateľ neuviedol v žiadosti pravdivé informácie, alebo ak kontrola šarží ukázala chyby pri výrobe a v kvalite VAV (§ 108 zákona).**

PRÍPRAVA A VÝROBA VETERINÁRNYCH AUTOGÉNNYCH VAKCÍN

Odber vzoriek, izolácia a identifikácia agens

17. Odber vzoriek, izoláciu a identifikáciu patogénu pre vlastnú výrobu vykonáva výrobca VAV (identifikácia patogénu na podporu opodstatnenia žiadosti má byť potvrdená aj vhodným laboratóriom
Poznámka: V niektorých prípadoch ak výsledky vyšetrení preukážu prítomnosť agens pre ktoré je dostupný registrovaný IVL je vhodné žiadať pracovisko o typizáciu agens).
18. Výrobca má uchovávať patogény izolované z farmy, ktoré boli použité na výrobu VAV minimálne po dobu 6 mesiacov od prepustenia šarže VAV na trh pre prípad kontroly.

Zahájenie výroby

19. Odporúčanie: ÚŠKVBL odporúča výrobcam aby výrobu veterinárnej autogénnej vakcíny zahájili až po vydaní Rozhodnutia.

Vlastná výroba a kontrola (v súlade s § 15 ods. 1 zákona č. 362/2011 Z.z.)

20. Výrobca je **povinný pri výrobe dodržiavať požiadavky na správnu výrobnú prax pri výrobe sterilných liekových foriem (aseptická výroba)**
21. Množstvo vyrobenej VAV (v súlade s predpisom veterinárneho lekára) musí byť navýšené o kontrolné a arbitrážne vzorky.
22. Kultiváciu, inaktiváciu, pridávanie pomocných látok príp. adjuvansu, homogenizáciu, rozplňanie a finalizáciu (celý výrobný postup) vykonáva vždy držiteľ platného povolenia na výrobu. Kritické výrobné operácie musia byť validované.
23. Na výrobu veterinárnych autogénnych vakcín, s výnimkou antigénov (účinná látka), **môžu byť použité výlučne vstupné suroviny, ktoré spĺňajú požiadavky kvality stanovené Európskym liekopisom alebo liekopisom iného členského štátu EÚ.**
24. Výrobca má zabezpečiť aby VAV bola plnená do liekoviek vhodných pre imunologické produkty - vakcíny.
25. Každá šarža finálneho produktu má byť písomne prepustená do obehu kvalifikovanou osobou (QP) po ukončení všetkých nevyhnutných skúšok a pri splnení špecifikácií pre finálny produkt (§ 16 zákona).
26. **Kontrola.** Výrobca má pred prepustením každej šarže VAV vykonať minimálne:
- kontrolu sterility podľa Ph.Eur.
 - kontrolu inaktivácie podľa Ph.Eur. (pre inaktivované VAV)
 - Iné testy, ak sú uvedené v rozhodnutí vydanom ÚŠKVBL

Dokumentácia výrobcu a vzorky (v súlade s §15 ods.1 zákona č. 362/2011 Z.z.)

27. Pri výrobe má výrobca postupovať podľa výrobnej dokumentácie (ŠPP, výrobný predpis) pripravenej napr. pre každý typ veterinárnej autogénnej vakcíny (podľa druhu adjuvans, spôsobu inaktivácie a pod.). Výtlačok musí byť priebežne aktualizovaný.
28. Výrobca má viesť a uchovávať záznamy/ dokumentáciu o výrobe každej šarže VAV, tak aby bolo možné spätné vysledovanie/vykonanie rekonštrukcie všetkých výrobných operácií. Záznamy o výrobe (vrátane kópie predpisu na výrobu VAV) majú byť uchovávané v súlade s požiadavkami SVP.
29. Výrobca má uchovávať vzorky všetkých vstupných surovín a vzorky každej šarže vyrobenej VAV za stanovených podmienok skladovania v dostatočnom množstve; uchovávané množstvo referenčných a retenčných vzoriek má byť dostatočné na vykonanie dvoch kompletných analýz. Vzorky je majú byť uchovávané po dobu min. 1 roka od uvoľnenia VAV na trh (za účelom prípadnej kontroly podľa § 108 zákona).

Balenie a označovanie (§ 15 ods. 1 písm. l) a § 99 zákona č. 362/2011 Z.z.)

30. Každý príbalový leták - písomná informácia pre používateľa má obsahovať minimálne nasledujúce informácie:
- a) **Názov VAV.**
 - b) Farmakologická charakteristika (krátka charakteristika VAV vrátane mena farmy/chovu z ktorej boli patogény na jej výrobu izolované a pre ktorú je výlučne určená)
 - c) **Zloženie VAV (kvalitatívne a kvantitatívne na dávku).**
 - d) **Lieková forma**
 - e) **Cieľový druh (vrátane subkategoríe)**
 - f) **Indikácia**
 - g) **Dávkovanie a spôsob podania**
 - h) Kontraindikácie/inkompatibilita
 - i) Nežiaduce reakcie (akékoľvek dostupné informácie o možných /očakávaných reakciách súvisiacich napr. s adjuvans ktorý bol použitý pri výrobe.
 - j) **Osobitné upozornenia** (vrátane poznámky „**Veterinárna autogénna vakcína – minimálne 24 hodín pred plánovým hromadným použitím vykonajte test znášateľnosti** aplikáciou vakcíny malému počtu zvierat (5-10 zvierat) vakcínu použite len ak test znášateľnosti u zvierat nepreukázal vážne celkové a len mierne lokálne reakcie. Opodstatnenosť vakcinačného kmeňa má byť preverená v 6 mesačných intervaloch.
 - k) **Veľkosť balenia** (s uvedením množstva lieku v objemových jednotkách).
 - l) **Číslo šarže. Dátum expirácie.** Slová: „Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na obale“
 - m) **Ochranná lehota**
 - n) Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie
 - o) Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodnenie nepoužitého lieku alebo odpadového materiálu
 - p) Ďalšie informácie: („**Len pre zvieratá!**“, Vydáva sa len na veterinárny predpis „**Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí!**“)
 - q) **Výrobca veterinárnej autogénnej vakcíny.**
31. Vnútorý a vonkajší obal má obsahovať informácie hrubým zvýraznené vyššie (v bode 30). V prípade ak vnútorý obal neumožňuje uvedenie všetkých údajov v dostatočne čitateľnej forme (vnútorý obal menší ako 100 ml) text má obsahovať aspoň: Názov VAV, Zloženie VAV, veľkosť balenia, spôsob podania, ochrannú lehotu, číslo šarže, dátum expirácie a slová Len pre zvieratá.
32. **Dodávanie VAV.** VAV dodáva výrobca prostredníctvom schváleného veľkodistribútora priamo ošetrojúcemu veterinárnemu lekárovi, ktorý výrobu VAV predpísal (§17 a §18 zákona).
33. Po ukončení všetkých kontrolných testov a pred resp. súčasne s dodaním VAV veterinárnemu lekárovi musí **výrobca predložiť na ÚŠKVBL analytický certifikát prepustenej šarže** (§ 15 ods. 1 písm. I). Šarža produktu ktorá nevyhovela požiadavke na prepustenie („chybná šarža“) nemôže byť uvoľnená na trh.

Ak sa zistí, že výrobca dodal veterinárnemu lekárovi chybnú šaržu, tento produkt bude stiahnutý z trhu a voči žiadateľovi/výrobcovi budú uplatnené ustanovenia § 139 zákona č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

POVINNOSTI OŠETRUJÚCEHO VETERINÁRNEHO LEKÁRA

34. Ošetrojúci veterinárny lekár môže **použiť VAV len v chove/farme, a na ošetrovanie zvierat pre ktoré bola VAV vyrobená** (v súlade s § 84 ods. 2 písm. h).
35. Ošetrojúci veterinárny lekár, ktorý výrobu autogénnej vakcíny predpísal, je zároveň zodpovedný za manipuláciu s VAV a jej aplikáciu v súlade s § 102 až 104).
36. V prípade indikácie, pre ktorú je k dispozícii registrovaný veterinárny liek, má ošetrojúci veterinárny lekár po vystavení predpisu na výrobu odborne zdôvodniť nevyhnutnosť riešenia situácie pomocou veterinárnej autogénnej vakcíny (viď bod 4 tohto usmernenia) a stanovisko zaslať na ÚŠKVBL napr. formou hlásenia o nedostatočnej účinnosti už použitého registrovaného veterinárneho lieku na požadovanom formulári (dostupný na www.uskvbl.sk).
37. Pred hromadnou aplikáciou veterinárnej autogénnej vakcíny (nakoľko VAV nie sú testované na bezpečnosť) je potrebné aby ošetrojúci veterinárny lekár **vykonať skúšku znášanlivosti** na menšom (avšak dostatočnom) počte zvierat konkrétneho druhu na konkrétnej farme, pre ktorý je veterinárna autogénna vakcína určená; **pri výskyte nežiaducich účinkov VAV nemá byť hromadne aplikovaná.**
38. Ošetrojúci veterinárny lekár je povinný v súlade so zásadami farmakobdelosti **najneskôr do 15 dní** od zistenia **hlásiť výrobcovi VAV a ÚŠKVBL všetky podozrenia na nevyhovujúcu akosť** veterinárnej autogénnej vakcíny **a všetky podozrenia z výskytu nežiaducich účinkov** spojených s použitím VAV (§ 109 zákona). Tlačivo „**Hlásenie o nežiaducom účinku**“ je k dispozícii na internetovej stránke ÚŠKVBL Nitra.